

152. Über den Einfluss von Nachbarsubstituenten auf die Additionsfähigkeit von Carbonylgruppen

(Carbonylgruppen und arom. Kohlenwasserstoffe, 5. Mitteilung¹⁾)

von Jacques Wegmann und Hans Dahn.

(29. VI. 46.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ konnten wir zeigen, dass α -Dicarbonylverbindungen, wie Diketone und Ketosäuren, unter dem Einfluss saurer Katalysatoren (Aluminiumchlorid, Schwefelsäure usw.) aromatische Kohlenwasserstoffe addieren, wobei sie in erster Stufe in α -Oxy-carbonylverbindungen übergehen, die dann eventuell weitere Veränderungen erfahren. Dabei hat man es in der Hand, reaktions-trägere Carbonylverbindungen durch Anwendung der stärkeren Katalysatoren sowie solcher aromatischer Komponenten, in denen elektronenliefernde Hydroxyl- oder Aminogruppen die Umsetzung erleichtern, ebenfalls zur Reaktion zu bringen²⁾.

Monoketone lassen sich im allgemeinen nur mit den aktivsten aromatischen Komponenten umsetzen³⁾; dagegen addieren die reaktionsfähigeren Aldehyde, wie z. B. Chloral, auch schon Kohlenwasserstoffe⁴⁾. Entsprechend reagiert Phenylglyoxal an der Aldehyd- und nicht an der Ketogruppe und liefert Benzoin⁵⁾. Gewöhnlich bedürfen Ketogruppen des aktivierenden Einflusses einer benachbarten Carbonyl- oder Carboxylgruppe. Eine Oxygruppe kann diese Aktivierung nicht leisten; daher bleibt bei der Umsetzung von Diketonen die zweite Ketogruppe intakt. Ebenso fanden wir, dass Acetoin mit Benzol und Aluminiumchlorid oder Schwefelsäure nicht verändert wird, im Gegensatz zu Diacetyl⁶⁾. — Eine Nitrilgruppe dagegen kann die benachbarte Ketogruppe aktivieren: *D. Vorländer*⁷⁾ erhielt aus Benzoyl-cyanid Triphenyl-acetonitril. Allerdings können die Nitrilgruppen unter den gleichen Reaktionsbedingungen (arom. Kohlenwasserstoffe oder Phenole und saure Katalysatoren) auch selbst reagieren (Reaktion nach *Houben* und *Hösch*). — Eine benachbarte Doppelbindung schliesslich bewirkt keine Addition an die Carbonylgruppe, sondern wird ihrerseits zur Reaktion aktiviert⁸⁾.

¹⁾ 4. Mitt. *J. Wegmann, H. Dahn, Helv. 29, 415 (1946).*

²⁾ *Helv. 29, 423 (1946).*

³⁾ Vgl. die Synthese des Krystallvioletts.

⁴⁾ *A. Dinesmann, C. r. 141, 201 (1905);* vgl. die Synthese von DDT.

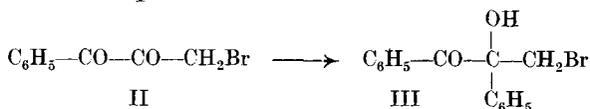
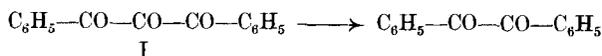
⁵⁾ *R. C. Fuson u. M., Am. Soc. 57, 1803 (1935); 58, 1295 (1936); 61, 412 (1939).*

⁶⁾ *J. Wegmann, H. Dahn, Helv. 29, 101 (1946).*

⁷⁾ *B. 44, 2466 (1911).*

⁸⁾ *Z. B. liefert Benzal-acetophenon mit Benzol und Aluminiumchlorid β, β -Diphenylpropio-phenon. D. Vorländer, A. Friedberg, B. 56, 1144 (1923).*

Wir versuchten noch, die Reaktion auf vic. Polyketone zu übertragen; wir fanden jedoch, dass Diphenyl-triketon (I) auch unter relativ milden Bedingungen (Benzol-Aluminiumchlorid bei 60°; Benzol-Schwefelsäure bei 0°) nur eine Kettenverkürzung erleidet und Benzil ergibt¹⁾. Dimethyl-triketon liefert unter den Bedingungen der Reaktion keine definierten Produkte.



Während aliphatische Diketone meist bereitwillig mit Kohlenwasserstoffen reagieren²⁾, konnten wir Benzil nicht zur Umsetzung bringen³⁾. Möglicherweise übt ein Phenylkern, ähnlich wie eine Tribrom-methyl-Gruppe⁴⁾, einen hindernden Einfluss aus. Um dies zu prüfen, setzten wir aliphatisch-aromatische Diketone, und zwar Methyl-phenyl-diketon und Brommethyl-phenyl-diketon (II) mit Benzol und Aluminiumchlorid um. Während die bromfreie Verbindung, wie schon gelegentlich beobachtet²⁾, nur undefinierte Produkte lieferte, konnte aus ihrem Bromderivat ein Oxyketon gewonnen werden. Dass es sich um Brommethyl-benzoin (III) handelt, wurde durch oxydative Spaltung zu Phenacylbromid und Benzoesäure nachgewiesen. Auch hier war also die Reaktion nur an der vom Phenylkern entfernteren Carbonylgruppe eingetreten.

Experimenteller Teil.

Methyl-phenyl-diketon⁵⁾.

17 g Selendioxyd werden in 100 cm³ Dioxan unter gelindem Erwärmen gelöst, mit 20 g Phenylaceton versetzt und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird das Dioxan über eine *Widmer*-Kolonne möglichst vollständig abdestilliert. Der Rückstand wird vom abgeschiedenen Selen abgegossen und dieses mit wenig Äther gewaschen. Beim Rektifizieren im Vakuum erhält man 13 g (60% d. Th.) vom Sdp._{15 mm} 110—115°.

Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid. 2 g Methyl-phenyl-diketon wurden in der unten beschriebenen Weise mit Benzol und Aluminiumchlorid umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieb ein Öl, aus dem nur Benzoesäure isoliert werden konnte.

¹⁾ Ähnliche Kettenverkürzungen sind bisher unter dem Einfluss von Oxydationsmitteln oder unter sehr viel stärkeren Bedingungen, wie in siedender Schwefelsäure, beobachtet worden: *A. H. Blatt, W. L. Hawkins*, *Am. Soc.* **58**, 82 (1936); *A. Schönberg, R. C. Azzam*, *Soc.* **1939**, 1428.

²⁾ *J. Wegmann, H. Dahn*, *Helv.* **29**, 101 (1946).

³⁾ Unter sehr viel stärkeren Bedingungen geht es in Phenanthren-chinon über. *R. Scholl, G. Schwarzer*, *B.* **55**, 324 (1922).

⁴⁾ *Helv.* **29**, 104, 417 (1946).

⁵⁾ Oxydation von Propiophenon mit Selendioxyd zu Methyl-phenyl-diketon (Ausbeute 50%): *H. L. Riley*, *Soc.* **1932**, 1878.

Brommethyl-phenyl-diketon¹⁾ (II).

2 g Methyl-phenyl-diketon werden in 15 cm³ abs. Chloroform gelöst und bei Siedehitze tropfenweise mit 3,5 g trockenem Brom in 5 cm³ Chloroform versetzt. Das Brom wird sofort entfärbt. Nach beendetem Zutropfen wird die braunorange Lösung noch eine halbe Stunde im Sieden erhalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt im Vakuum destilliert. Sdp._{10 mm} 145°. Es gehen 2,8 g (90% d. Th.) über; gelbes Öl.

2-Phenyl-3-brommethyl-chinoxalin.

Beim Verreiben von Brommethyl-phenyl-diketon (II) mit einer kalt gesättigten alkoholischen Lösung von o-Phenylendiamin färbt sich die Mischung sofort rot, und ein farbloser Niederschlag fällt aus. Aus wenig Methanol umkrystallisiert, erhält man das Chinoxalin in langen farblosen Nadeln vom Smp. 121—122°.

4,061 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (23°, 743 mm)

6,249 mg Subst. gaben 3,870 mg AgBr

C₁₅H₁₁N₂Br Ber. N 9,37 Br 26,72%

Gef. „ 9,80 „ 26,35%

Brommethyl-benzoin (III).

2,5 g Brommethyl-phenyl-diketon (II) werden in 50 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 3 g Aluminiumchlorid versetzt und eine Stunde unter Rühren bei 70° gehalten. Nach Erkalten wird die Lösung durch Einrühren in Eiswasser und Salzsäure zersetzt. Die Benzol-schicht wird mit Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende schwarzbraune Öl beginnt nach 2 Tagen zu krystallisieren. Durch Verreiben mit Petroläther wird die Krystallisation vervollständigt und harzige Nebenprodukte entfernt. Da der Schmelzpunkt auch nach Umkrystallisieren noch sehr unscharf ist, wird das Produkt durch Adsorption an Aluminiumoxyd und Eluieren mit Benzol-Petroläther (1:1) gereinigt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther liegt der Smp. bei 93—94°.

3,892 mg Subst. gaben 8,521 mg CO₂ und 1,583 mg H₂O

C₁₅H₁₃O₂Br Ber. C 59,03 H 4,30%

Gef. „ 59,75 „ 4,55%

Oxydativer Abbau. 80 mg Brommethyl-benzoin (0,26 mMol) werden in 2 cm³ stabilisiertem Eisessig gelöst und mit 0,35 cm³ einer 0,76-n. Lösung von Chromtrioxyd in Eisessig (0,26 mMol) versetzt. Nach 10 Minuten Erwärmen auf 60° ist die Farbe der Lösung rein grün. Sie wird in Wasser gegossen, ausgeäthert, der Äther mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Phenacylbromid wird mit Natriumjodid in Aceton umgesetzt²⁾ und das dabei abgeschiedene Jod mit Thiosulfatlösung bestimmt. Daraus wurden etwa 0,1 mMol = 40% d. Th. an Phenacylbromid gefunden.

Aus dem Sodaextrakt werden durch Ansäuern und Ausäthern die sauren Oxydationsprodukte gewonnen. Aus ihnen liessen sich 20 mg Benzoesäure (0,17 mMol = 65% d. Th.) isolieren.

Di-phenyl-triketon (I).

Die Verbindung wurde nach Org. Synth.³⁾ aus Dibenzoyl-methan dargestellt.

Umsetzung mit Benzol und Aluminiumchlorid. 2 g Triketon-monohydrat werden in 70 cm³ abs. Benzol gelöst und unter Rühren mit 2 g Aluminiumchlorid versetzt. Die tiefblaue Lösung wird eine Stunde auf 60° erwärmt und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt ein blauschwarzer Rück-

¹⁾ Einwirkung von Brom auf Methyl-phenyl-diketon: *H. Erlenmeyer, H. Überwasser*, *Helv.* **23**, 205 (1940).

²⁾ *H. Finkelstein*, *B.* **43**, 1528 (1910); vgl. *C. Paal, H. Stern*, *B.* **32**, 532 (1899).

³⁾ *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 244.

stand, aus dem nach Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle 1 g gelbliche Krystalle isoliert werden können. Der Schmelzpunkt liegt nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 97°. Eine Mischprobe mit Benzil zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Umsetzung des Triketons mit Benzol und Schwefelsäure ergab auch bei 0° nur Benzil¹⁾.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

153. Über Steroide und Sexualhormone.

(133. Mitteilung²⁾).

Verseifungsgeschwindigkeiten in Stellung 14 und 17 isomerer Ätiosäure-methylester

von H. Heusser, Kd. Meier und L. Ruzicka.

(29. VI. 46.)

M. Sorkin und *T. Reichstein*³⁾ haben gezeigt, dass in der Desoxy-cholsäure die Hydroxyl-Gruppe an C 12 und die Seitenkette an C 17 in trans-Stellung zueinander liegen. Die Annahme, dass die erwähnte Oxy-Gruppe die β -Stellung (Lage oberhalb der Projektionsebene) einnehme, welche sich auf Röntgenaufnahmen von *G. Giacomello*⁴⁾ stützt, führte zur Zuweisung einer 17- α -Seitenkette an die genannte Säure und somit auch an die übrigen natürlichen Steroide.

In den vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe^{5) 6) 7)} haben wir die Carboxyl-Gruppe der „normalen“ 3 β -Acetoxy-5- α -ätiocholsäure (natürliche Konfiguration an C 17) in 17- β -Stellung angenommen⁸⁾ und einige neue Gründe für diese Annahme bekannt gegeben. Obwohl wir uns bewusst sind, dass der Vergleich der Verseifungsgeschwindigkeiten epimerer Carbonsäure-ester kein sehr sicheres Mittel zur Bestimmung der Konfigurationen ist, haben wir die Verseifungsgeschwindigkeiten der drei bekannten in Stellung 14 bzw. 17

1) Diphenyl-triketon und siedende konz. Schwefelsäure: *A. Schönberg, R. C. Azzam, Soc. 1939, 1428.*

2) 132. Mitt., *Helv. 29, 1195 (1946).*

3) *M. Sorkin und T. Reichstein, Helv. 27, 1631 (1944).*

4) *G. Giacomello, G. 69, 790 (1939).*

5) *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und J. Pataki, Helv. 29, 936 (1946).*

6) *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und Kd. Meier, Helv. 29, 942 (1946).*

7) Dieselben, *Helv. 29, 949 (1946).*

8) Vgl. dazu *T. F. Gallagher und W. P. Long, J. Biol. Chem. 162, 507 (1946)*, die die gleiche Formulierung begründen, sowie die röntgenographischen Untersuchungen an Cholesteryl-jodid von *C. H. Carlisle und D. Crowfoot, Proc. Royal Soc. [A] 184, 64 (1945).*